

SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE

Publication number: JP2001039854

Publication date: 2001-02-13

Inventor: MITSUMA TSUTOMU

Applicant: SANKO BUSSAN KK

Classification:

- **international:** A61K8/00; A61K8/34; A61K8/44; A61K8/73; A61K8/96;
A61K8/97; A61K31/00; A61K36/18; A61P17/00;
A61P17/16; A61Q19/00; A61Q19/02; A61K8/00;
A61K8/30; A61K8/72; A61K8/96; A61K31/00;
A61K36/18; A61P17/00; A61Q19/00; A61Q19/02;
(IPC1-7): A61K7/48; A61K7/00; A61K31/00; A61K35/78

- **European:**

Application number: JP19990217782 19990730

Priority number(s): JP19990217782 19990730

Report a data error here

Abstract of JP2001039854

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin preparation for external use capable of exhibiting bleaching, humectant and improving and preventing effects on skin roughening and useful as a cosmetic, a quasi-drug for external use and a medicine for external use by including an extract from a plant of the genus *Lepidium* of the family *Cruciferae*. **SOLUTION:** This skin preparation for external use is obtained by including an extract from a plant of the genus *Lepidium* of the family *Cruciferae*. The plant is a root vegetable plant naturally growing or cultivated in the Andes district, mainly in a highland in Peru, e.g. *Lepidium Meyenii* Walp. The extract is obtained by using, e.g. a bulbar part thereof, directly dipping the bulbar part in an extracting solvent (e.g. water or a hydrophilic organic solvent such as ethanol or 1,3-butyleneglycol or a mixed liquid thereof) or, as necessary, cutting and pulverizing the bulbar part and dipping the cut and pulverized bulbar part therein and carrying out the extraction. The extract is preferably contained in an amount of usually 0.001-10 wt.% expressed in terms of a dried material (dried solid content of the extract).

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2001-39854
(P2001-39854A)

(43)公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 7/48
7/00

識別記号

F I

A 6 1 K 7/48
7/00

マークコード(参考)

4 C 0 8 3
K 4 C 0 8 8
X
W

31/00

6 1 7

31/00

6 1 7 J

審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平11-217782

(71)出願人 391003370

三興物産株式会社

京都府京都市西京区上桂東ノ口町69番地1

(72)発明者 三間 勤

京都府京都市中京区堺町通り夷川上る網屋
町122番地

(74)代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外8名)

(22)出願日

平成11年7月30日 (1999.7.30)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤

(57)【要約】

【課題】化粧品、医薬部外品、医薬品などの斯界で従来
から所望されている、美白、肌荒れ改善・防止、保湿な
どの各種有用な効果を備える皮膚外用剤の提供。

【解決手段】アブラナ (Cruciferas) 科レピディウム
(Lepidium) 属植物の抽出物、特にマクア (Lepidium m
eyenii Walp) を含有する皮膚外用剤を用いる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】アブラナ (Cruciferas) 科レピディウム (Lepidium) 属植物の抽出物を含有する皮膚外用剤。

【請求項 2】アブラナ (Cruciferas) 科レピディウム (Lepidium) 属植物が、マクア (Lepidium meyenii Walp) である請求項 1 記載の皮膚外用剤。

【請求項 3】請求項 1 または 2 に記載の植物抽出物を有効成分とする美白剤。

【請求項 4】請求項 1 または 2 に記載の植物抽出物を有効成分とする肌荒れ改善若しくは防止剤。

【請求項 5】請求項 1 または 2 に記載の植物抽出物を有効成分とする保湿剤。

【請求項 6】更に多価アルコール、ムコ多糖類、糖類及びアミノ酸よりなる群から選択されるいづれか少なくとも 1 種を含有する請求項 5 記載の保湿剤。

【請求項 7】請求項 3 乃至 6 に記載の美白剤、肌荒れ改善若しくは予防剤及び保湿剤よりなる群から選択される少なくとも 1 種を含有する化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は皮膚外用剤、より詳細には美白効果、肌荒れ改善若しくは予防効果、又は保湿効果を発揮する皮膚外用剤に関する。また本発明は、別の観点から、アブラナ (Cruciferas) 科レピディウム (Lepidium) 属植物の抽出物、特にマクア (Lepidium Meyenii Walp) 抽出物について新たに見出された作用に基づく新規用途に関する。

【0002】

【従来の技術】化粧料、医薬部外品並びに医薬品など、広い分野にわたって用いられる皮膚外用剤には、従来から美白、肌荒れ改善若しくは防止、または保湿等の種々の効果を期待して多くの有効成分が配合されており、今なお、より効果の高い新規成分の発見ないしは開発を目指して日夜研究がなされている。

【0003】皮膚のしみやソバカスの発生機序は、その全てが解明されているわけではないが、一般に表皮と真皮との間にあるメラニン細胞 (メラノサイト) 内のメラニン生成顆粒 (メラノソーム) において、アミノ酸の一種であるチロシンが、酵素チロシナーゼの作用によりドーパキノンとなり、これが黒褐色ないし赤褐色の色素であるメラニンに変化することによるとされており、さらに生成したメラニンは、浸透作用によって隣接細胞へ拡散する。

【0004】そこで、しみの原因であるメラニンの生成を予防するためには、上記メラニン生成機序の第 1 段階におけるチロシナーゼの作用を阻害することが有用である。かかる観点から、従来からこのような作用を有する種々のチロシナーゼ活性阻害剤が、化粧品、医薬部外品、医薬品並びに食品等の分野で用いられており、また次々と新しいチロシナーゼ活性阻害剤が提案されてい

る。その代表的なものとしては、アスコルビン酸、硫黄類、ハイドロキノン、コウジ酸、天然の植物抽出物を挙げることができる。しかしながら、アスコルビン酸は水分の存在下で安定性に欠けるという問題を有し、また硫黄類はいやな臭いがする点で問題がある。また、ハイドロキノンは効果が顕著に優れる一方で毒性が強いという欠点がある。更にコウジ酸や天然の植物抽出物は、安全性が高い反面、チロシナーゼ阻害作用が弱く、また、植物抽出物には、匂い、色等の点で問題のあるものが多い。

【0005】一方、肌荒れ改善若しくは予防作用を目指して、従来から皮膚外用剤には、例えばグリセリン、1,3-ブチレングリコール、マルチトール、マンニトール等の各種多価アルコール；ヒアルロン酸、カルボキシメチルキチン等の多糖類；コンドロイチン硫酸等のムコ多糖類；あるいはdl-スレオニンなどのアミノ酸類などといった保湿作用を有する成分が用いられている。

【0006】また、近年、皮膚の新陳代謝を促進していくゆる皮膚のターンオーバーを早める目的で、ビタミン A 誘導体を配合した皮膚外用剤も見られるようになっている。

【0007】しかしながら、上記多価アルコール、多糖類、ムコ多糖及びアミノ酸等の各成分の保湿作用は比較的短期であり、持続性ある肌荒れ改善ないしは予防効果を得ることができない。また、皮膚外用剤に多価アルコールやムコ多糖類等を多量に配合した場合にはとべたつき感やほてり感を生じ、またdl-スレオニンなどのアミノ酸類の配合によっては皮膚外用剤が着色したり、時間がたつにつれて臭いが発生したり、臭いが変化するなどといった問題も指摘されている。さらに、ビタミン A 誘導体は、炎症を伴った肌荒れのようにターンオーバーが亢進しすぎた状態の肌に適用すると却って炎症を促進する等の問題があり、また製品中のその安定性が問題とされている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明の目的は化粧品、医薬部外品、医薬品などの斯界で従来から所望されている、美白、肌荒れ改善・防止、保湿などといった各種有用な効果を備える皮膚外用剤を提供することである。

【0009】より具体的には、本発明の目的の一つは、チロシナーゼ活性阻害作用に基づいてメラニンの生成抑制効果を発揮し、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす等の予防及び改善に有用な美白剤を提供することである。

【0010】また本発明の別の目的は、炎症を伴った肌荒れに対しても適用できる肌荒れ改善ないしは予防剤を提供することである。

【0011】さらに本発明の他の目的は、皮膚に十分かつ持続的に保湿性をもたせることによって、肌荒れの予

防や改善に有用な保湿剤を提供することである。

【0012】ところで、近年、健康維持に大きな関わりを持つ化粧品、医薬部外品及び医薬品の安全性に対する社会的関心が高まるにつれて、その配合成分についても、安全性の高い天然物系のもの、また味や匂いの点でも対象製品の品質に悪影響を及ぼさないものが、強く求められるようになっている。

【0013】本発明は、かかる斯界の要望に応え得る、天然に由来する上記機能性配合成分ならびに該成分を含有する人体に安全な皮膚外用剤を提供することをも目的とするものである。

【0014】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を解決すべく、広く種々の物質についてチロシナーゼ活性阻害作用を調べていたところ、思いがけずもアブラナ(Cruciferas)科レピディウム(Lepidium)属植物の抽出物に優れたチロシナーゼ活性阻害作用があることを見出した。また発明者らは、更なる研究により、かかる抽出物には上記チロシナーゼ活性阻害作用に加えて、従来公知の保湿剤に比べて有意に高くしかも持続性に優れた皮膚保湿作用があること、また優れた肌荒れ改善ないし防止作用を有しており、しかも皮膚のターンオーバー亢進を抑制するように働くため、炎症を伴う肌荒れに対しても改善剤として有効に用いることができるを見出した。本発明はかかる諸々の知見に基づいて開発されたものである。

【0015】すなわち、本発明は下記項1及び2に掲げる皮膚外用剤である：

項1. アブラナ(Cruciferas)科レピディウム(Lepidium)属植物の抽出物を含有する皮膚外用剤。

項2. アブラナ(Cruciferas)科レピディウム(Lepidium)属植物が、マクア(Lepidium meyenii Walp)である上記皮膚外用剤。

【0016】上記植物抽出物は、美白作用、肌荒れ改善若しくは防止作用、並びに保湿作用を有している。このため本発明は、上記皮膚外用剤として、下記項3に掲げる美白剤、項4に掲げる肌荒れ改善若しくは防止剤、項5及び6に掲げる保湿剤といった種々の態様にかかるものである：

項3. アブラナ科レピディウム属植物、特にマクアの抽出物を有効成分とする美白剤。なお、当該美白剤は、更にビタミンEを含むことにより、より効果の増強を図ることができる。

項4. アブラナ科レピディウム属植物、特にマクアの抽出物を有効成分とする肌荒れ改善若しくは防止剤。当該肌荒れ改善若しくは防止剤は、更にビタミンEを含むことにより、より効果の増強を図ることができる。

項5. アブラナ科レピディウム属植物、特にマクアの抽出物を有効成分とする保湿剤。

項6. アブラナ科レピディウム属抽出物に加えて、多価

アルコール、ムコ多糖類、糖類及びアミノ酸よりなる群から選択されるいずれか少なくとも1種を含有する上記保湿剤。

【0017】また、本発明は上記項3乃至6に記載の美白剤、肌荒れ改善若しくは予防剤及び保湿剤よりなる群から選択される少なくとも1種を含有する化粧料、医薬部外品、医薬品である。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明の皮膚外用剤は、アブラナ(Cruciferas)科レピディウム(Lepidium)属植物の抽出物を含有することを特徴とするものである。

【0019】当該植物は、アンデス地方、主にペルーの海拔4000~5000mの高地に自生もしくは栽培されている根菜植物であり、中でもマクア(Lepidium meyenii Walp)は、その球根部が昔から食用として用いられている。

【0020】本発明で用いられるアブラナ科レピディウム属植物の抽出物は、レピディウム属植物、好ましくマクアの全草、花、果実、種子、葉、地下茎を含む茎、球根等、いずれの部位を用いて調製されるものであってもよいが、好ましくは球根部を用いて、抽出溶媒を用いて抽出することによって取得することができる。

【0021】ここで抽出溶媒としては、特に制限されないが、水、親水性有機溶媒またはこれらの混合液を例示することができる。

【0022】親水性有機溶媒として、具体的には、酢酸エチルエステル、酢酸ブチルエステル、酢酸アミルエステルなどのエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、アセチルアセトンなどのケトン類；メタノール、エタノール、ブタノールなどの低級アルコール；プロピレンジリコール、1,3-ブチレンジリコールなどの多価アルコール等を挙げることができる。好ましくは、メタノール、エタノール、プロピレンジリコール、1,3-ブチレンジリコールなどのアルコール類であり、より好ましくはエタノール、1,3-ブチレンジリコールである。

【0023】これらの親水性有機溶媒は、1種単独で用いてもよいが、2種以上を任意に組み合わせて用いることもできる。また、1種又は2種以上の親水性有機溶媒と水との混合溶媒として用いることもできる。この場合、親水性有機溶媒と水との混合割合は、特に制限はされないが、通常1:1~9:1(重量比)の割合を挙げることができる。

【0024】上記レピディウム属植物は、具体的には、その球根部をそのまま若しくは乾燥処理し、また必要に応じて切断乃至は粉碎して、上記抽出溶媒に浸漬して調製することができる。浸漬条件は特に制限されず、低温~室温~加温条件のいずれをも使用することができ、また還流、好ましくは加熱還流しながら浸漬処理を施してもよい。得られた浸漬液は必要により濾過し、そのまま

抽出液とするか、あるいは濃縮してエキスとして調製することもできる。また、必要に応じて、得られた抽出液（エキスを含む）をさらにイオン交換樹脂や分配カラムなどの各種のカラムを用いて精製処理してもよい。

【0025】本発明の皮膚外用剤への植物抽出物の配合割合は、乾燥物（抽出物の乾燥固形分）として通常0.001～10重量%、好ましくは0.01～5重量%を挙げることができる。なお、植物抽出物を10重量%を越えて配合することに特に制限はされないが、配合量の増大に見合う効果が望めないため、経済的観点から10重量%以下の配合で十分である。

【0026】本発明の皮膚外用剤は、少なくとも前記の必須成分を配合するものであればよいが、必要に応じて本発明の効果を損なわない範囲内で、更に化粧品、医薬部外品、医薬品等の皮膚外用剤に一般的に用いられる各種の成分を配合することができる。

【0027】かかる成分としては、アスコルビン酸およびその誘導体、イオウ、コウジ酸およびその誘導体、グルコサミンおよびその誘導体、グルタチオン、アルニカエキス、オウゴンエキス、ソウハクヒエキス、サイコエキス、ヨクイニンエキス、マロニエエキス、油溶性甘草エキス（甘草疎水性フラボン、グラブリジン、グラブレン、リコカルコンA）等の美白剤；セリン、グリシン、アラニン、コラーゲン、加水分解コラーゲン、ケラチン、エラスチン、ローヤルゼリー、コンドロイチンヘオバリン、ペクチン、ビフィズス酸醣酵物、乳酸醣酵物、酵母抽出物、ホホバ油、ヨクイニンエキス、ジオウエキス、タイソウエキス、キダチアロエエキス、ゴボウエキス等の保湿剤；リポフラビンまたはその誘導体、ピリドキシンまたはその誘導体、ニコチン酸またはその誘導体、パントテン酸またはその誘導体、 α -トコフェロールまたはその誘導体、ニンジンエキス、エゾウコギエキス、ヘチマエキス、シコンエキス、シラカンバエキス、シャクヤクエキス、ムクロジエキス、ベニバナエキス、ニンニクエキス等の細胞賦活剤； β -イソプロピルフラン誘導体、ウロカニン酸、オキシベンゾン、パラアミノ安息香酸、メトキシケイヒ酸オクチル、酸化チタン、 β -カロテン、 γ -オリザノール、アロエエキス、コメヌカエキス、カミツレエキス、イチョウ、サンザシ等の紫外線吸収剤；ジブチルヒドロキシトルエン、没食子酸ブロピル、バイカリン、バイカレイン、スーパーオキサイドディスクターゼ、カタラーゼ、ローズマリーエキス、ビワ葉エキス、セージエキス、ユーカリエキス、ローヤルエキス、ターメリックエキス、ナツメグエキス、タイムエキス、ホップエキス、ビタミンE等の抗酸化剤または活性酸素消去剤；安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化ベンゼトニウム、サルチル酸、サルチル酸ナトリウム、ソルビン酸、レゾルシン、ビサボロール、ヒノキチオール、メントール、キトサン、エンメイソウエキス、ビワエキス、ユッカエキス、アロエエキス等の抗菌・殺

菌剤；アズレン、アラントイン、アミノカプロン酸、インドメタシン、塩化リゾチーム、グリチルリチン酸またはその誘導体、グリチルレチン酸またはその誘導体、トラネキサム酸またはその誘導体、シソエキス、オウレンエキス、セイリヨウノコギリソウエキス、ボダイジュエキス、インチンコウエキス、ガイヨウエキス、リンドウエキス等の消炎・抗アレルギー剤；クエン酸またはその塩類、酒石酸またはその塩類、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、硫酸カリウム、ジュエキス、ハマメリスエキス、ゲンノショウコエキス、ガイヨウエキス、サルビアエキス、マロニエエキス、スギナエキス、メリッサエキス等の収斂剤などの各種の機能を有する成分を例示することができる。

【0028】本発明のレピディウム属植物抽出物は、後述する実験例1に示すように、チロシナーゼ活性阻害作用を有しており、それに基づいて色素沈着、しみ及びそばかす等の原因となるメラニン生成を抑制する作用を有する。このため、美白剤として化粧料、医薬部外品、若しくは医薬品等の皮膚外用剤に配合して用いることができる。

【0029】本発明の美白剤は、上記レピディウム属植物抽出物、好ましくはマクア抽出物を単独で含むものであってもよいが、さらにビタミンE等の抗酸化剤、または他の美白作用を有する成分を組み合わせて含有することができる。

【0030】また、本発明のレピディウム属植物抽出物は、後述する実験例2に示すように、肌荒れ改善若しくは防止作用を有しており、さらに炎症によってターンオーバーが亢進した皮膚に対して、そのターンオーバーを抑制するように働く。このため、本発明のレピディウム属植物抽出物は肌荒れが進行して炎症を伴った患部にも適用できる肌荒れ改善・防止剤として、化粧料、医薬部外品、若しくは医薬品等の皮膚外用剤に配合して用いることができる。

【0031】本発明の肌荒れ改善・防止剤は、上記レピディウム属植物抽出物、好ましくはマクア抽出物を単独で含むものであってもよいが、さらにビタミンE等の抗酸化剤、保湿剤、他の肌荒れ改善・防止作用を有する成分を1種若しくは2種以上適宜組み合わせて含有することができる。

【0032】さらにまた、本発明のレピディウム属植物抽出物は、後述する実験例3に示すように保湿性を有しており、その保湿性はグリセリンといった多価アルコールなどの従来公知の保湿剤よりも有意に持続性に優れたものである。このため本発明のレピディウム属植物抽出物は、保湿剤として化粧料、医薬部外品、若しくは医薬品等の皮膚外用剤に配合して用いられて有用である。

【0033】本発明の保湿剤は、上記レピディウム属植物抽出物、好ましくはマクア抽出物を単独で含むものであってもよいが、保湿効果の持続増強の観点から、さら

に多価アルコール、ムコ多糖類、糖類又はアミノ酸類のいずれか少なくとも1種を組み合わせて配合することが好ましい。

【0034】ここで多価アルコールとしては、本発明の効果を奏する限り特に制限はされないが、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリグリセリン等を例示することができる。ムコ多糖類としては、本発明の効果を奏する限り特に制限はされないが、ヒアルロン酸、コンドロイチン酸、デルマタン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパリン若しくはその塩等を例示することができる。糖類としては、本発明の効果を奏する限り特に制限はされないが、ソルビトール、キシリトール、マンニトール、マルチトール、ショ糖、ブドウ糖、乳糖、白糖等を例示することができる。また、アミノ酸類としては、本発明の効果を奏する限り特に制限はされないが、L-アスパラギン酸、DL-アラニン、グリシン、L-スレオニン、L-メチオニン、L-アルギニン等のアミノ酸、並びにピロリドンカルボン酸(5-オキソプロリン)等のアミノ酸誘導体を例示することができる。

【0035】これらの成分とレピディウム属植物抽出物との配合割合は、特に制限されず、対象製品に応じて適宜調整することが可能であるが、次の割合を参考にすることができる。

【0036】多価アルコールの場合、レピディウム属植物抽出物1重量部(乾燥物換算)あたり0.01~10重量部；ムコ多糖類の場合、レピディウム属植物抽出物1重量部(乾燥物換算)あたり0.001~5重量部；糖類の場合、レピディウム属植物抽出物1重量部(乾燥物換算)あたり0.01~10重量部；アミノ酸類の場合、レピディウム属植物抽出物1重量部(乾燥物換算)あたり0.01~10重量部である。

【0037】また、化粧料、医薬部外品若しくは医薬品等の皮膚外用剤に対するこれらの成分の配合割合としては、皮膚外用剤100重量%あたり、多価アルコール0.1~70重量%、好ましくは1~50重量%；ムコ多糖類0.0001~5重量%、好ましくは0.001~1重量%、糖類0.1~50重量%、好ましくは1~20重量%；アミノ酸類0.01~3重量%、好ましくは0.05~2重量%を挙げることができる。

【0038】本発明は、レピディウム属植物抽出物、好ましくはマクア抽出物を美白剤、肌荒れ改善・防止剤、保湿剤などといった各種の機能性成分として、前述する割合で含む皮膚外用剤(化粧料、医薬部外品、医薬品)、好ましくは化粧料である。

【0039】本発明の皮膚外用剤は、その製品形態に応じて、上記有効成分及び機能性成分に加えて、さらに通常化粧料や外用剤に配合される、例えば油脂類、ロウ類、炭化水素類、脂肪酸類、エステル類、界面活性剤、防腐剤、抗酸化剤、紫外線吸収剤、香料、水、アルコ

ル類、増粘剤、色剤等の各種の助剤を配合することができる。

【0040】例えば油脂類としては、大豆油、アマニ油、キリ油、ゴマ油、サフラワー油、トウモロコシ油、アーモンド油、ヤシ油、ヒマシ油、菜種油、オリーブ油等が例示でき；ロウ類としてはカルラウバロウ、蜜ロウ、鯨ロウ、セラックス、ラノリン類等が例示でき、炭化水素類としては流動パラフィン、ワセリン、セレン、スクワラン等が例示でき；脂肪酸類としてはステアリン酸、リノール酸、オレイン酸、ラノリン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、ヘベニン酸、ウンデシレン酸等が例示でき；アルコール類としてはラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、グリセリン、プロピルアルコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、コレステロール、フィトステロール等が例示でき；エステル類としてはオレイン酸デシル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ミリスチル、モノステアリン酸プロピレングリコール、酢酸ラノリン、トリミリスチン酸グリセリン、ジオレイン酸プロピレングリコール等が例示でき；界面活性剤としては、各種の陰イオン性、陽イオン性、両イオン性、非イオン性界面活性剤が挙げられ；香料としてはメントール、カルボン、オイゲノール、アнетール、ハツカ油、スペアミント油、ペパーミント油、ユーカリ油、アニス油等を例示することができる。ただし、これらは一例であって、本発明はこれらに制限されない。

【0041】本発明の皮膚外用剤は、特にその製剤形態を制限するものではなく、例えば乳液、ローション、クリーム、ゼリー、パック、メーキャップ化粧剤等の各種の化粧料の形態；軟膏、クリーム、液剤、パップ剤、散布剤、石鹼等の皮膚洗浄剤、リンス、浴剤等の各種の医薬品部外品並びに医薬品の形態に、常法に従って調製することができる。

【0042】

【実施例】以下、製造例、実験例及び実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。ただし、これら実施例等は本発明の一具体例であって、本発明はこれらになんら限定されるものではない。なお、後記実施例において、%は特に言及しない限り、重量%を意味するものとする。

【0043】製造例1 水によるマクア抽出物

マクア球根部(乾燥粉碎物)100gを水(70°C)に2時間浸漬して抽出し、得られた浸漬液をろ過して、次いで減圧下で濃縮して、マクア抽出物18.6g(固体乾固物)を得た。

【0044】製造例2 エタノールによるマクア抽出物
マクア球根部(乾燥粉碎物)100gを500mlのエタノール(室温)で2週間浸漬して抽出した。得られた浸漬液をろ過して、減圧下で濃縮し、マクア抽出物8.5g(固体乾固物)を得た。

【0045】製造例3 50%含水エタノールによるマク

ア抽出物

マクア球根部（乾燥粉碎物）100gを500mlの50%含水エタノール（室温）で2週間浸漬し抽出した。得られた浸漬液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、マクア抽出物12.3g（固体乾固物）を得た。

【0045】製造例4 1,3-ブチレングリコールによるマクア抽出物

マクア球根部（乾燥粉碎物）100gを500mlの1,3-ブチレングリコールで2時間70°Cにて浸漬して抽出し、得られた浸漬液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、マクア抽出物5.8g（固体乾固物）を得た。

製造例5 50%含水1,3-ブチレングリコールによるマクア抽出物

マクア球根部（乾燥粉碎物）100gを500mlの50%含水1,3-ブチレングリコールで2時間70°Cにて浸漬して抽出し、得られた浸漬液をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、マクア抽出物6.4g（固体乾固物）を得た。

【0046】<実験例>

実験例1

上記製造例1～5で調製した各マクア抽出物を被験試料として、下記の方法に従って、それら抽出物のチロシナーゼ活性阻害作用を測定した。

被験試料	IC50(μg/ml)
製造例1 マクア・水抽出物	150
製造例2 マクア・エタノール抽出物	65
製造例3 マクア・水/エタノール(1:1)抽出物	104
製造例4 マクア・1,3-ブチレングリコール抽出物	75
製造例5 マクア・水/1,3-ブチレングリコール(1:1)抽出物	80
対照例1 水	2000 以上
対照例2 エタノール	2000 以上

【0049】表1に示す結果から、各種溶媒によるマクア抽出物はいずれもチロシナーゼ活性を阻害する作用を有していることがわかった。このことから本発明のレビティウム属植物の抽出物には、チロシナーゼ活性阻害作用に基づくメラニンの生成抑制効果、すなわち色素沈着、しみ、そばかす等の予防および改善に有用な美白効果を発揮することが示唆された。

【0050】実験例2

上記製造例1～5で調製した各マクア抽出物について、下記の方法に従って（1）肌荒れ防止作用、及び（2）肌荒れ時の炎症に伴う皮膚ターンオーバー亢進の抑制作用を調べた。

（1）肌荒れ防止作用

ハートレイ系アルビノモルモットの背部皮膚を刈毛、剃毛し、正中線を対称に背部皮膚、直径2cmの区画に毎日30μlの3%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液を3日間連続開放塗布した。塗布後、2日目にそれぞれ1%の水懸濁液に調製したマクア抽出物（製造例1～5）を開放塗布した。1週間後、下記に示す判定基準（表2）に

（1）チロシナーゼ阻害活性測定法

チロシナーゼ溶液（60Unit/ml）0.7ml、1/15Mリン酸緩衝液（pH6.8）1.8ml、及び被験試料を添加して調製した0.05%チロシン溶液0.5mlをよく混合し、これを反応溶液（計3ml）として37°Cで1時間反応させ、475nmにおける吸光度Aを測定する。吸光度Aの値は、チロシンからチロシナーゼの作用によって生成するメラニン等一群の着色成分の濃度に比例する。コントロールとして、上記反応系において被験試料無添加のチロシン溶液を用いて同様に反応操作して475nmの吸光度Bを測定し、下記の式からチロシナーゼ活性阻害率を算出する。

$$【0047】\text{阻害率}(\%) = (1 - A/B) \times 100$$

被験試料の濃度（μg/反応溶液ml）を段階的に変えて、上記阻害率を測定し、阻害率が50%を示す試料濃度を内挿法で求め、IC50とする。

（2）試験結果

結果を表1に示す。なお、対照例として、マクア抽出物に代えて水（対照例1）、及びエタノール（対照例2）を用いて同様に実験した結果を併せて示す。

【0048】

【表1】

基づいて、肌荒れと紅斑の度合いを求めた。なお、対照実験としてマクア抽出物の代わりに水を用いて、また比較実験としてマクア抽出物の代わりに1%グリセリン水溶液または1%ビタミンAのエタノール溶液を用いて同様に試験を行った。

【0051】

【表2】 <判定基準>

評価	項目
1	著しい紅斑を伴った落屑が見られる。
2	中程度の紅斑を伴った落屑が見られる。
3	弱い紅斑と軽度の落屑が見られる。
4	紅斑を伴わない軽度の落屑が見られる。
5	紅斑、落屑ともほとんど見られない。

【0052】結果を表2に併せて示す。

【0053】（2）肌荒れ時の炎症に伴う皮膚ターンオーバーの亢進抑制作用

ハートレイ系アルビノモルモットの背部皮膚を刈毛、剃毛し、正中線を対称に背部皮膚、直径2cmの区画に毎日30μlの3%ドデシル硫酸ナトリウム水溶液を3日

間連続開放塗布した。その後、塗布部にダンシルクロライドを配合した軟膏を1日間閉塞塗布し、翌日よりそれぞれ1%の水懸濁液に調製したマクア抽出物（製造例1～5）を開放塗布した。それから毎日皮膚に塗布したダンシルクロライドの蛍光強度を測定し、蛍光が消失した日数を求めて、皮膚のターンオーバー日数とした。なお、対照実験としてマクア抽出物の代わりに水を用い

て、また比較実験としてマクア抽出物の代わりに1%グリセリン水溶液（比較例1）または1%ビタミンAのエタノール溶液（比較例2）を用いて同様に試験を行った。結果を表3に併せて示す。

【0054】

【表3】

被験試料	肌荒れ作用 評点	ターンオーバー 日数
正常な皮膚	5	15.3日
製造例1 水抽出物	4	10.3日
製造例2 エタノール抽出物	5	13.5日
製造例3 水/エタノール(1:1)抽出物	5	12.5日
製造例4 1,3-ブチレングリコール抽出物	5	13.9日
製造例5 水/1,3-ブチレングリコール(1:1)抽出物	5	14.1日
対照例 水	1	6.3日
比較例1 1%グリセリン	3	7.3日
比較例2 1%ビタミンA	5	5.2日

【0055】表3に示す結果からわかるように、本発明のレピディウム属植物の抽出物は肌荒れ改善若しくは防止に優れた効果を示し、また肌荒れ時の炎症に伴う過剰な皮膚ターンオーバーの亢進を抑制する作用を有することが示唆された。

【0056】実験例3

表4に示す組成を有する皮膚外用剤（クリーム）（実施例1、実施例2）を調製し、下記に示すようにして、かかるクリームの保湿作用を調べた。また、比較例として上記実施例1及び2のそれぞれからマクア抽出物を除いた比較例1及び2について同様に保湿作用を調べた。具体的には、次のようにして行った。

（1）皮膚外用剤（クリーム）の調製方法

油相（流動パラフィン、固体パラフィン、オリーブ油、セタノール、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン）及び水相（モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン(20.E.O.)、パラオキシ安息香酸メチル、マクア抽出物、グリセリン、精製水）をそれぞれ別個に75°Cで均一になるまで溶解した。次いで、溶解した油相

に水相を加え、十分に攪拌をした後、30°Cまで冷却して本発明のクリーム状の皮膚外用剤（実施例1、2）を調製した。また、比較品として、上記水相組成からマクア抽出物を除く以外は同様にして比較クリーム剤（比較例1、2）を調製した。

【0057】（2）保湿作用の評価

本発明の皮膚外用剤の保湿作用の評価は、SKIN SURFACE HYDROMETER IB-355 (IBS社製) を用いて行った。具体的には、6名の皮膚健常人の上腕部に毎日、30日間にわたり、上記で調製した本発明の皮膚外用剤及び比較品の各被験試料をそれぞれ0.3g塗布し、初回塗布（1日目）の塗布前後、該塗布から2時間後及び8時間後、並びに3日目、7日目、15日目及び30日目の各塗布前に上記装置を用いて、皮膚塗布部のコンダクタンス値（単位：マイクロモード）を測定した。なお測定は、室温（20°C）及び湿度（65%）の環境下で行い、6名の測定値の平均値で評価した。結果を表4に併せて示す。

【0058】

【表4】

	実験例(%)		比較例(%)	
	1	2	1	2
流動パラフィン	11.0	11.0	11.0	11.0
固体パラフィン	4.0	4.0	4.0	4.0
オリーブ油	1.5	1.5	1.5	1.5
セタノール	3.0	3.0	3.0	3.0
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	3.0	3.0	3.0	3.0
モノステアリン酸(POE20)グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2	0.2	0.2
マクア抽出物（製造例3）	5.0	5.0	—	—
グリセリン	—	2.0	—	20.0
精製水	残部	残部	残部	残部
計	100.0	100.0	100.0	100.0
評価	1日目	塗布前	6.8	6.3
		塗布後	17.4	39.8
		2時間後	16.0	29.9
		8時間後	11.6	24.9
	3日目		12.0	20.1
	7日目		12.2	22.1
	15日目		12.0	22.3
	30日目		12.6	23.3

【0059】表4に示す結果から、多価アルコールであ

るグリセリンを配合することによって（比較例2）、グ

リセリンを配合しないクリーム（比較例1）よりも保湿性が向上するものの、その効果は早期に低減し持続性がないことがわかる。それに対して、マクア抽出物を含有する本発明のクリーム（実施例1）は長期間にわたって持続的に高い保湿効果を発揮し、更にマクア抽出物に加えて多価アルコール（グリセリン）を配合したクリーム（実施例2）によれば、保湿作用が更に増強し、その強い保湿作用が長期間にわたって持続することがわかつた。

実施例3 化粧水

製造例3のマクア抽出物	0.15 (%)
グリセリン	4.00
1,3-ブチレングリコール	4.00
エタノール	7.00
ポリオキシエチレンオレイルアルコール	0.50
メチルパラベン	0.05
クエン酸	0.01
クエン酸ソーダ	0.10
香料	0.05
精製水	残量
合計	100.00 (%)。

【0062】

実施例4 化粧水

製造例1のマクア抽出物	5.0 (%)
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（60E.O.）	0.5
グリセリン	10.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
エタノール	7.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
ヒアルロン酸ナトリウム	0.2
香料	0.1
精製水	残量
合計	100.0 (%)。

【0063】

実施例5 クリーム

製造例3のマクア抽出物	5.0 (%)
ステアリン酸	2.0
ステアリルアルコール	7.0
還元ラノリン	2.0
スクワラン	5.0
オクチドデcanoール	6.0
ポリオキシエチレンセチルエーテル	3.0
モノステアリン酸グリセリン	2.0
香料	0.1
防腐剤・酸化防止剤	0.1
プロピレングリコール	5.0
精製水	残量
全量	100.0 (%)

上記組成をクリーム製剤の製造の常法に従って、均一化して本発明の皮膚外用剤（中性クリーム）を調製した。

実施例6 クリーム

た。

【0060】また、多価アルコール以外のヒアルロン酸（ムコ多糖類）、ソルビトール（糖類）、レーアスパラギン酸（アミノ酸）についても同様にマクア抽出物と併用したところ、同様にマクア抽出物の保湿作用が増強し、またその効果は長期間持続した。

【0061】

【0064】

製造例5のマクア抽出物	1.0	(%)
セトステアリルアルコール	3.5	
スクワラン	40.0	
ミツロウ	3.0	
還元ラノリン	5.0	
エチルパラベン	0.3	
ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミチン酸エステル	2.0	
ステアリン酸モノグリセリド	2.0	
1,3-ブチレングリコール	5.0	
グリセリン	5.0	
香料	0.03	
精製水	残量	
合計	100.00	(%)

上記組成をクリーム製剤の製造の常法に従って、均一化して本発明の皮膚外用剤(中性クリーム)を調製した。

【0065】

実施例7 クリーム

製造例4のマクア抽出物	5.0	(%)
1,3-ブチレングリコール	7.0	
濃グリセリン	6.0	
L-アルギニン	0.2	
コンドロイチン硫酸ナトリウム	0.02	
スクワラン	10.0	
パルミチン酸イソプロピル	5.0	
セタノール	2.0	
オキシエチレン(20E.0.)ステアリルエーテル	1.0	
トリエタノールアミン	0.5	
ステアリン酸	0.5	
親油性モノステアリン酸グリセリル	0.5	
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	
パラオキシ安息香酸プロピル	0.2	
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	2.0	
香料	0.1	
精製水	残量	
合計	100.00	(%)

【0066】

実施例8 乳液

製造例5のマクア抽出物	5.0	(%)
ステアリン酸	2.0	
セタノール	1.5	
ワセリン	3.0	
ラノリンアルコール	2.0	
流動パラフィン	10.0	
ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル	2.0	
香料	0.1	
防腐剤・酸化防止剤	0.1	
グリセリン	3.0	
プロピレングリコール	5.0	
トリエタノールアミン	1.0	
精製水	残量	
全量	100.0	(%)

上記組成を乳液製造の常法に従って、均一に乳化させて
本発明の皮膚外用剤（乳液）を製造した。

【0067】

実施例9 乳液

製造例2のマクア抽出物	0.01 (%)
ステアリン酸モノグリセリド	0.50
セチルアルコール	0.50
ミツロウ	2.00
ポリオキシエチレン(10)モノオレイン酸エステル	1.00
グリセリンモノステアリン酸エステル	1.00
クインスシード抽出物（5%水溶液）	20.00
プロピレングリコール	5.00
エタノール	3.00
エチルパラベン	0.30
香料	0.03
精製水	残量
合計	100.00 (%)

実施例10 乳液

製造例3のマクア抽出物	5.0 (%)
ポリエチレングリコール400	4.0
グリセリン	4.0
カルボキシポリマー	0.2
セチルアルコール	0.5
ステアリン酸	1.5
トリエタノールアミン	0.5
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	1.5
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.7
オリーブ油	5.0
スクワラン	3.0
香料	0.1
精製水	残量
合計	100.0 (%)

実施例11 エッセンス

製造例3のマクア抽出物	5.0 (%)
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60E.O.)	0.5
dl-酢酸トコフェロール	0.2
エタノール	7.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
グリセリン	8.0
プロピレングリコール	3.0
ヒアルロン酸ナトリウム	0.3
精製水	残量
合計	100.0 (%)

実施例12 ローション

製造例2の抽出物	5.0 (%)
グリセリン	4.0
1,3-ブチレングリコール	4.0
エタノール	7.0
ポリオキシエチレンオレイルアルコール	0.5
メチルパラベン	0.05
クエン酸	0.01

(11)

クエン酸ソーダ	0.1
香料	0.05
精製水	残量
全量	100.0 (%)

上記組成を常法に従って乳化し、本発明の皮膚外用剤
(ローション)を製造した。

【0068】

<u>実施例13 パック剤</u>	
製造例4の抽出物	5 (%)
ポリビニルアルコール	1.5
ポリエチレングリコール	3
プロピレングリコール	7
エタノール	10
メチルパラベン	0.05
香料	0.05
1,3-ブチレングリコール	5
精製水	残量
全量	100.0 (%)

上記原料を乳液製造の常法に従って乳化し、本発明の皮膚外用剤(パック剤)を製造した。

【0069】

<u>実施例14 パック剤</u>	
製造例4のマクア抽出物	5.0 (%)
ポリビニルアルコール	15.00
ポリエチレングリコール	3.00
プロピレングリコール	7.00
エタノール	10.00
メチルパラベン	0.05
1,3-ブチレングリコール	5.00
香料	0.05
精製水	残量
全量	100.00 (%)

<u>実施例15 パック剤</u>	
製造例3のマクア抽出物	5.0 (%)
1,3-ブチレングリコール	10.0
ポリエチレングリコール4000	2.0
グリセリン	8.0
エタノール	11.0
ポリビニルアルコール	12.0
スクワラン	0.3
dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム	1.0
クエン酸	0.3
1,2-ヒドロキシステアリン酸コレステリル	1.0
ポリエーテル変性シリコーン	1.0
香料	0.1
精製水	残量
全量	100.0 (%)

実施例16 洗顔クリーム

製造例1の抽出物	5 (%)
ステアリン酸	1.8
パルミチン酸	1.2
ミリスチン酸	1.1

ラウリン酸	5
オレイルアルコール	4
ポリオキシエチレン還元ラノリン	2
香料	0.1
メチルパラベン	0.1
濃グリセリン	15
水酸化カリウム	8
全 量	100.0 (%)

上記組成を常法に従って乳化し、本発明の皮膚外用剤
(洗顔クリーム) を製造した。

【0070】

実施例17 洗顔クリーム

製造例4の抽出物	5 (%)
ステアリン酸	19
パルミチン酸	13
ミリスチン酸	12
ラウリン酸	6
オレイルアルコール	4
ポリオキシエチレン還元ラノリン	2
香料	0.3
パラオキシ安息香酸メチル	0.2
濃グリセリン	20
水酸化カリウム	7
精製水	残 量
全 量	100.0 (%)

実施例8 浴用剤

製造例3の抽出物	5.0 (%)
乾燥硫酸ナトリウム	70.0
炭酸ナトリウム	20.0
塩化ナトリウム	4.0
ヒアルロン酸	0.01
香料	0.99
全 量	100.00 (%)

【0071】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、アブラナ科レピディウム属植物、特にマクアの抽出物を含有することによって優れたチロシナーゼ活性阻害作用を有しており、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑などの淡色化、美白に優れた効果を発揮すると共に、優れた保湿性

を有することによって皮膚に潤いを与えて、肌荒れを防止し、また改善する効果を奏するものである。かかる効果(美白、保湿、肌荒れ改善・予防)を目して、本発明の皮膚外用剤は、化粧料、外用医薬部外品、外用医薬品として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

A 61 K 35/78

識別記号

F I

A 61 K 35/78

テマコード(参考)

C

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122
AB032 AB312 AB332 AB352
AC012 AC022 AC072 AC092
AC102 AC111 AC122 AC182
AC242 AC302 AC352 AC402
AC422 AC432 AC482 AC542
AC581 AC582 AC612 AD042
AD092 AD112 AD191 AD211
AD332 AD342 AD492 AD512
AD662 CC02 CC04 CC05
CC07 CC23 CC25 DD16 DD23
DD31 EE12 EE16 FF01
4C088 AB15 AC01 AC03 AC04 AC05
AC12 BA08 CA04 MA02 MA04
MA63 NA14 ZA89